

AMCoR

Asahikawa Medical University Repository <http://amcor.asahikawa-med.ac.jp/>

泌尿器科紀要 (2012.09) 58巻9号:475～480.

α 1遮断薬投与中の前立腺肥大症患者に対するデュタステリド追加投与の効果
特に過活動膀胱の改善について

和田 直樹, 橋爪 和純, 玉木 岳, 北 雅史, 岩田 達也, 松本
成史, 柿崎 秀宏

α_1 遮断薬投与中の前立腺肥大症患者
に対するデュタステリド追加投与の効果：

特に過活動膀胱の改善について

和田直樹、橋爪和純、玉木岳、北雅史、
岩田達也、松本成史、柿崎秀宏

旭川医科大学腎泌尿器外科

和田、ほか：デュタステリドによる過活動膀胱の改善

表紙 ②

Add-on effect of dutasteride in patients
with benign prostatic hyperplasia treated
with alpha blocker: Its effect on overactive
bladder

Naoki Wada, Kazumi Hashidume, Gaku
Tamaki, Masafumi Kita, Tatsuya Iwata,
Seiji Matsumoto, Hidehiro Kakizaki¹

Department of Renal and Urologic Surgery,
Asahikawa Medical University

Key words: Dutasteride, BPH, overactive
bladder

連絡先：旭川市緑ヶ丘東2条1丁目

0166-68-2533

nwada@asahikawa-med.ac.jp

We investigated the add-on effect of dutasteride (0.5 mg once a day) on lower urinary tract symptoms (LUTS), prostate volume (PV), and serum PSA and testosterone level in patients with benign prostatic hyperplasia (BPH) who had been treated with alpha-blocker monotherapy. Inclusion criteria were men with BPH who had $PV \geq 30$ ml and $IPSS \geq 8$ or QOL index ≥ 3 under alpha-blocker monotherapy for more than 3 months. We collected 72 patients in this study. At the baseline, 12 and 24 weeks after dutasteride add-on, we assessed IPSS, overactive bladder symptom score (OABSS), PV, serum PSA and testosterone. Among 47 patients (65%) with OAB diagnosed by OABSS, responders for OAB were defined as urgency score of OABSS < 2 or total score of OABSS < 3 . At

24th week, dutasteride significantly improved IPSS (-4.2) and OABSS (-1.9) and reduced PV (-29%) compared with the baseline. Furthermore dutasteride significantly decreased serum PSA (-45%) and increased testosterone (36%). Among OAB patients, dutasteride significantly improved urgency and urgency incontinence but not nocturia. Responders for OAB had lower OABSS, urgency incontinence score and serum testosterone at the baseline than non-responders. In conclusion, dutasteride add-on therapy is beneficial in patients with BPH who do not show enough improvement with alpha-blocker monotherapy.

抄 録 和 訳

α_1 遮断薬単独で治療中の前立腺肥大症患者の下部尿路症状、前立腺体積、血清 PSA およびテストステロン値に対するデュタステリド追加投与の効果を検討した。選択基準は、 α_1 遮断薬を単独で3カ月以上服用中の前立腺肥大症患者で、前立腺体積 (PV) 30 ml 以上、かつ IPSS が 8 以上もしくは QOL index が 3 以上とした。デュタステリド追加投与前および投与後 12 週、24 週で IPSS、過活動膀胱症状質問票 (OABSS)、PV、PSA 値、テストステロン値を評価した。対象患者 72 名中、OABSS を用いた診断で 47 名 (65%) が過活動膀胱 (OAB) 合併例であった。デュタステリド投与後の OABSS の尿意切迫感スコアが 2 点未満もしくは OABSS 合計が 3 点未満を OAB 改善群とし、それ以外を OAB 残存群とした。デュタステリド投与 24 週で IPSS (-4.2)、OABSS (-1.9) は有意に改善し、PV は平均 29% 縮

小、PSA値、テストステロン値は平均でそれぞれ45%減少、36%増加した。OAB患者では尿意切迫感や切迫性失禁は改善したが、夜間頻尿は改善しなかった。デュタステリドによるOAB改善群は、OAB残存群と比較してデュタステリド追加投与前のOABSSおよび切迫性尿失禁スコアが軽症であり、テストステロン値が低値であった。 α_1 遮断薬単独で十分な改善が得られていない前立腺肥大症患者に対するデュタステリド追加投与は有効な治療法である。

緒言

本邦で前立腺縮小効果をもつデュタステリドが発売されて2年以上が経過し、 α_1 遮断薬のみでは十分な症状改善が見られない前立腺肥大症（BPH）患者に多く使用されてきている。BPH患者は尿勢低下や腹圧排尿といった排尿症状のみならず、頻尿や尿意切迫感といった蓄尿症状を併せ持ち、蓄尿症状の方が生活の質（QOL）に与える影響が大きいとの指摘もある。

BPHの薬物治療の主体である選択的 α_1 遮断薬は、機能的閉塞を緩和することにより比較的速やかに排尿症状の改善をもたらす。また、メカニズムは完全に解明されていないものの、 α_1 遮断薬が蓄尿症状を同時に改善することはよく知られている。前立腺を縮小させることで機械的閉塞を緩和させ、排尿症状の改善をもたらすと考えられるデュタステリドは、海外や本邦における臨床試験において

蓄尿症状も改善することが報告されている¹⁾²⁾。これらの研究では蓄尿症状の評価として国際前立腺症状スコア (IPSS) の昼間頻尿、尿意切迫感および夜間頻尿の三項目のスコアの合計が用いられている。この質問票は古くから臨床や研究の場面で用いられ、現在では前立腺疾患のみならず女性も含めた下部尿路症状の評価に用いられることもある。

一方、2002年の国際禁制学会の用語基準³⁾で過活動膀胱 (OAB) の定義が、尿意切迫感を主症状とした症状症候群に変更されたことを受け、頻尿や切迫性尿失禁なども含めた症状を総合的に評価するために本邦独自に過活動膀胱症状質問票 (OABSS) が作成された⁴⁾。OABSSはOAB患者の症状の評価に適用されるものであり、IPSSに含まれない切迫性尿失禁の項目が含まれている点が異なる。

そこで今回は α_1 遮断薬で十分に効果の得られていないBPH患者に対するデュタステリドの追加投与が切迫性尿失禁を含めたOAB

の改善に寄与するか否かについて検討した。

対象と方法

すでに何らかの α_1 遮断薬を3ヶ月以上服用しており、かつ抗コリン薬を服用していない前立腺体積が30ml以上の患者で、IPSSが8点以上もしくはQOL indexが3点以上の者を対象とした。

対象患者にはデュタステリド0.5 mg/日を追加投与し、投与前、投与後12週および24週後にIPSS、QOL index、OABSSおよび前立腺体積を評価し、各スコアの変化量と前立腺体積の変化率を検討項目とした。また各評価時期に血清PSAとテストステロン値を測定した。PSA高値の患者に対しては事前に前立腺生検を行い、前立腺癌を否定した後にデュタステリドを投与した。前立腺体積は蓄尿時に経腹超音波にて測定した。IPSSのうち、Q1(残尿感) + Q3(尿線途絶) + Q5(尿勢低下) + Q6(腹圧排尿)を排尿症状スコア、Q2

(昼間頻尿) + Q 4 (尿意切迫) + Q 7 (夜間頻尿) を蓄尿症状スコアとして算出した。また過活動膀胱診療ガイドライン⁵⁾の推奨に従い、OABSS の Q 3 (尿意切迫感) が 2 点以上かつ OABSS 合計が 3 点以上の場合に OAB と判定した。

デュタステリド追加投与 24 週後における IPSS の蓄尿症状スコアおよび OABSS の変化量を主要評価項目とし、OABSS の各スコアの変化量を副次的評価項目とした。また OAB 患者群でデュタステリド投与 24 週後の OABSS の Q 3 (尿意切迫感) が 2 点未満もしくは OABSS 合計が 3 点未満を OAB 改善群とし、OAB 残存群との間で患者の背景因子を比較した。

統計学的有意差の検定として対応のある 2 群間のデータの多重比較には Bonferroni 補正法を用いた t 検定を、対応のない 2 群間のデータ比較には unpaired t 検定を用い、 $p < 0.01$ を統計学的有意差があると判定した。

なおこの研究は旭川医科大学倫理委員会の承認および患者の同意を得て行った。

結果

2009年12月から2011年12月までに選択基準を満たした72名を対象とした。患者背景を表1に示す。平均年齢は74.9歳(51~92歳)であり、投与されていた α_1 遮断薬は、シロドシンが48名(67%)、タムスロシンが14名(19%)、ナフトピジルが10名(14%)であった。デュタステリド投与前の各スコアは、IPSSが17.2(3~33)、排尿症状スコアが9.3(0~20)、蓄尿症状スコアが7.8(2~15)、QOL indexが4.4(2~6)、OABSSが6.9(1~15)であり、OAB合併例は47名(65%)であった。またデュタステリド投与前の前立腺体積は63.6 ml(30~175)、PSAは6.1 ng/ml(0.5~57.2)、テストステロンは405 ng/dl(141~843)であった。

デュタステリド投与後12週でIPSS、排尿症状スコア、蓄尿症状スコアおよびQOL

i n d e x は投与前と比較し有意に改善し、24週後ではそれぞれ平均で4.2、2.2、1.9、0.8の改善を認めた(図1)。全患者を対象とすると、OABSSはデュタステリド投与後24週で有意な改善を認めた(図2)。非OAB患者ではOABSS、OABSSの各スコアの変化を認めず(図2、図3)、OAB患者では12週後から投与前と比較してOABSSの有意な改善を認め、24週後で平均1.9の改善を認めた(図2)。

OAB患者47名中、13名(28%)がOAB改善群であった。OABSSの各スコアでは、24週後でQ1(昼間頻尿)およびQ2(夜間頻尿)の有意な改善を認めなかったが、Q3(尿意切迫感)およびQ4(切迫性尿失禁)で有意な改善を認めた(図3)。

デュタステリド投与後、前立腺体積(24週で平均29%)およびPSA(24週で平均45%)は減少し、テストステロン(24週で平均36%)は上昇した(図4)。

OAB患者と非OAB患者では前立腺体積に

差を認めないが、OAB患者でPSAが高い傾向にあった。OABSSのQ3（尿意切迫感）、Q4（切迫性尿失禁）、IPSSおよび蓄尿症状スコアはOAB患者群で高値であったが、OABSSのQ2（夜間頻尿）や排尿症状スコアは両群で差を認めなかった（表1）。OAB患者におけるOAB改善群と残存群との比較では、改善群において投与前のOABSSおよびOABSSのQ4（切迫性尿失禁）スコアが有意に低く、QOL indexも有意に低値であり、また投与前テストステロンが有意に低値（ $290 \pm 118 \text{ ng/dl}$ vs. $463 \pm 197 \text{ ng/dl}$ ）であった（表1）。この両群のデュタステリド投与24週後のテストステロン値には有意な差は認めなかった（ $556 \pm 236 \text{ ng/dl}$ vs. $495 \pm 166 \text{ ng/dl}$ ）。

考 察

α_1 遮断薬による治療効果が不十分なBPH患者へのデュタステリドの追加投与は、排尿症状のみならず蓄尿症状も改善させた。OAB

合併例における蓄尿症状の改善状況を詳細に解析すると、デュタステリドの追加投与が特にOABの改善に有用であったのはOABSSのトータルスコアや切迫性尿失禁スコアから判定したいわば軽症の過活動膀胱患者群、およびテストステロン低値の患者群であった。前立腺体積が30 ml以上のBPH患者に対するデュタステリドの追加投与は、OABの改善という点においても有効であると考えられる。

本邦でのデュタステリドの第III相試験のpost-hoc解析²⁾では、 α_1 遮断薬(タムロシン)を服用していない患者も含まれているが、デュタステリドの投与24週後でIPSSの排尿症状および蓄尿症状はそれぞれ平均で2.7、1.4の改善を認めたと報告されている。この報告と比較し今回の結果は遜色のない結果と思われる。BPHにおける下部尿路閉塞は、肥大した腺腫による機械的閉塞と前立腺の間質に含まれる平滑筋の収縮による機能的閉塞の2つの側面を有する。過去の報告と同様に、

今回の検討ではデュタステリド投与 24 週で平均 29% の前立腺体積の縮小を認め、デュタステリドによる排尿症状の改善は前立腺縮小による機械的閉塞の緩和によってもたらされるものと考えられる。実際、われわれは内圧尿流同時測定を用いた検討で、デュタステリドが下部尿路閉塞を軽減することを報告している⁶⁾。

BPH 患者の 50~70% に OAB が合併するが、OAB を合併する BPH 患者に対する第一選択薬は α_1 遮断薬であることが「過活動膀胱ガイドライン」で示されている⁵⁾。 α_1 遮断薬による BPH 患者の OAB 改善メカニズムは、いまだ完全には解明されていないが、膀胱虚血の改善⁷⁾や尿道の C 線維を介した求心性刺激の抑制⁸⁾などが考えられている。今回の検討では、 α_1 遮断薬の効果不十分症例を対象にデュタステリドの追加投与を行ったが、投与前と比較して投与 12 週目から蓄尿症状の改善を認めた。OABSS を用いた検討では、非

O A B 患者と O A B 患者との間でもともとの夜間頻尿スコアに差は認めず、両群ともにデュタステリドによって夜間頻尿の改善を認めなかった。これは夜間頻尿の病因が多岐にわたるため、B P H やそれに伴う O A B 以外の要素が十分に含まれていることが考えられる。また、 α_1 遮断薬は B P H 患者の夜間頻尿を改善するため⁹⁾、今回の患者群においてはデュタステリド追加投与による夜間頻尿の改善を認めなかったのかもしれない。デュタステリド単独投与により夜間頻尿が改善する可能性は否定できないが、少なくとも α_1 遮断薬投与中の患者ではデュタステリドを追加投与しても夜間頻尿の改善は期待できないと考えられる。

デュタステリドは 5α 還元酵素を阻害することによって、血中もしくは組織中のジヒドロテストステロンを低下させ、血中テストステロンを上昇させる¹⁰⁾。今回の結果においても、投与後24週でテストステロンは平均36%上昇した。テストステロンは一酸化窒素(N O)合

成酵素の活性を高める¹¹⁾。一方、NOは求心性知覚神経や膀胱平滑筋に何らかの抑制的な影響を与えると考えられており、NOの抑制が膀胱の過活動を引き起こしたとの報告もある¹²⁾。臨床的には排尿筋過活動のあるBPH患者では、テストステロンレベルが低値であることが報告されている¹³⁾。今回の検討では、OABを合併する群と合併しない群ではテストステロン値に差がなかったが、OAB患者においてデュタステリドによりOABが改善した群は残存群に比べ投与前のテストステロン値が低値であった。一方、デュタステリド投与後のテストステロン値はOAB改善群と残存群で同等であった。したがって、テストステロン値の上昇率で見ると、OAB改善群では残存群よりテストステロンの上昇率が高いという結果となった。デュタステリド投与前のものととのテストステロン値によって、その上昇率には差があることが知られている¹⁴⁾。デュタステリド投与前のテストステロン値が低

い患者群では、デュタステリド投与により相対的にテストステロンの上昇率が高くなり、これがOABの改善に何らかの影響を与えたことが推察される。しかし、テストステロンと下部尿路症状や膀胱機能との間に相関を認めないといった報告¹⁵⁾もあるため、性ホルモンとBPHやOABとの関係については今後もさらなる検討が必要である。

今回の検討ではOABに対するデュタステリドの効果が良好であった群は投与前の切迫性尿失禁のスコアが低く、QOL indexも低値であった。逆に投与前の切迫性尿失禁が高度でQOL indexの高値である群ではデュタステリドによるOAB改善が不良であった。切迫性尿失禁が患者QOLを著しく障害し、切迫性尿失禁が高度であるOAB重症例ではデュタステリドの追加投与でも改善が得られにくかったと考えられる。

α_1 遮断薬で治療しても蓄尿症状の改善が不良なBPH患者では、残尿量が多くなければ

抗コリン薬が併用されることが実臨床では多いと思われる。しかし、抗コリン薬を併用すると、残尿量の増加や尿閉、また口内乾燥や便秘など抗コリン薬特有の有害事象も懸念される。今回の検討は、対照薬を用いないシングルアームの臨床研究であるが、OABを合併する前立腺体積30ml以上のBPHに対するデュタステリドの追加投与は、有効性の高い治療法と思われる。

結語

α_1 遮断薬で治療されている前立腺体積30ml以上のBPH患者に対するデュタステリド追加投与は、特に切迫性尿失禁の少ない軽症のOAB患者において有効な治療方法である。

文 献

- 1) Becher E, Roehrborn CG, Siami P, et al:
The effects of dutasteride, tamsulosin,
and the combination on storage and
voiding in men with benign prostatic
hyperplasia and prostatic enlargement:
2-year results from Combination of
Avodart and Tamsulosin Study. Prostate
Cancer Prostatic Dis 12: 369-374, 2009
- 2) 塚本泰司, 白井尚, 酒本貞昭, 他: 前立
腺肥大症男性における排尿症状および蓄
尿症状に対するデュタステリドの効果.
泌尿紀要 56: 677-682, 2010
- 3) Abrams P, Cardozo L, Fall M, et al: The
standardization of the terminology of
lower urinary tract function: Report
from the standardisation
sub-committee of the International
Continence Society. Neurorol Urodyn
21: 167-178, 2002

- 4) Homma Y, Yoshida M, Seki N, et al:
Symptom assessment tool for overactive
bladder syndrome - overactive bladder
symptom score. Urology **68**: 318-323,
2006
- 5) Yamaguchi O, Nishizawa O, Takeda M, et
al: Clinical guidelines for overactive
bladder. Int J Urol **16**: 126-142, 2009
- 6) 和田直樹, 渡邊成樹, 北雅史, 他: α 遮断
薬投与中の前立腺肥大症に対する
dutasteride 追加投与の効果 - ウロダイ
ナミクスを用いた検討 - . 日本排尿機能
学会誌 **22**: 183, 2011
- 7) Pinggera GM, Mitterberger M, Pallwein
I, et al: Alpha-blockers improve
chronic ischaemia of the lower urinary
tract in patients with lower urinary
tract symptoms. BJU Int **101**: 319-324,
2007
- 8) Yokoyama O, Yusup A, Oyama N, et al:

Improvement in bladder storage function by tamsulosin depends on suppression of C-fiber urethral afferent activity in rats. J Urol 177: 771-775, 2007

9) Yoshida M, Inadome A, Masunaga K, et al: Effectiveness of tamsulosin hydrochloride and its mechanism in improving nocturia associated with lower urinary tract symptoms/benign prostatic hyperplasia. NeuroUrol Urodyn 29: 1276-1281, 2010

10) Clark RV, Hermann DJ, Cunningham GR, et al: Marked suppression of hydrotestosterone in men with benign prostatic hyperplasia by dutasteride, a dual 5 α -reductase inhibitor. J Clin Endocrinol Metab 89: 2179-2184, 2004

11) Greco EA, Spera G, Aversa A: Combining testosterone and PDE5 inhibitors in

erectile dysfunction: basic rationale and clinical evidences. Eur Urol 50: 940-947, 2006

12) Persson K, Igawa Y, Mattiasson A, et al: Effect of inhibition of the k-arginine-nitric oxide pathway in the rat lower urinary tract in vivo and in vitro. Br J Pharmacol 107: 178-184, 1992

13) Koritsiadis G, Stravodimos K, Mitropoulos D, et al: Androgens and bladder outlet obstruction: a correlation with pressure-flow variables in a preliminary study. BJU Int 101: 1542-1546, 2008

14) Hong SK, Min GE, Ha SB, et al: Effect of the dual 5 α -reductase inhibitor, dutasteride, on serum testosterone and body mass index in men with benign prostatic hyperplasia. BJU Int 105:

9 7 0 - 9 7 4 , 2 0 0 9

- 1 5) S c h a t z l G , B r ö s s n e r C , S c h m i d S , e t a l :
E n d o c r i n e s t a t u s i n e l d e r l y m e n w i t h
l o w e r u r i n a r y t r a c t s y m p t o m s :
c o r r e l a t i o n o f a g e , h o r m o n a l s t a t u s ,
a n d l o w e r u r i n a r y t r a c t f u n c t i o n . T h e
P r o s t a t e S t u d y G r o u p o f t h e A u s t r i a n
S o c i e t y o f U r o l o g y . U r o l o g y 5 5 : 3 9 7 - 4 0 2 ,
2 0 0 0

表1: 全患者背景とOAB/非OAB患者、OAB改善群/ 残存群でのデュタステリド投与前パラメーターの比較

	全患者背景	非OAB患者	OAB患者	P value †	OAB改善群	OAB残存群	P value ‡
患者数	72	25	47		13	34	
年齢	74.9 (7.4)	74.8 (6.9)	75.1 (7.7)		74.6 (8.5)	75.1 (7.5)	
前立腺体積 (ml)	63.6 (32.9)	64.2 (28.7)	63.3 (35.1)		58.9 (34.5)	64.9 (35.8)	
OABSS	6.9 (3.3)	3.3 (1.1)	8.6 (2.6)	P<0.001	6.6 (2.0)	9.3 (2.4)	P<0.001
Q1	0.9 (0.6)	0.7 (0.5)	0.9 (0.6)		0.8 (0.6)	1.0 (0.7)	
Q2	2.2 (0.7)	2.1 (1.0)	2.2 (0.8)		2.2 (0.9)	2.4 (0.7)	
Q3	2.4 (1.6)	0.4 (0.5)	3.4 (1.1)	P<0.001	2.9 (0.8)	3.5 (1.1)	P=0.07
Q4	1.3 (1.5)	0.1 (0.2)	1.9 (1.4)	P<0.001	0.7 (0.9)	2.4 (1.4)	P<0.001
IPSS	17.2 (7.2)	13.9 (4.7)	18.3 (7.8)	P<0.01	15.2 (7.4)	19.5 (7.8)	
排尿症状スコア	9.3 (4.1)	8.7 (3.5)	9.4 (4.4)		7.9 (4.2)	10.3 (4.4)	
畜尿症状スコア	7.8 (3.5)	5.3 (2.0)	8.7 (3.6)	P<0.001	7.3 (3.5)	9.2 (3.5)	
QOL index	4.4 (1.1)	4.2 (1.1)	4.4 (1.2)		3.6 (0.9)	4.7 (1.1)	P<0.01
PSA (ng/ml)	6.1 (8.4)	3.9 (2.4)	7.0 (10.0)	P=0.08	7.4 (8.0)	6.7 (10.9)	
テストステロン(ng/dl)	405 (180)	390 (157)	413 (193)		290 (118)	463 (197)	P<0.01
平均値(標準偏差)	† 非OAB患者 vs OAB患者		‡ OAB改善群 vs OAB残存群				

図の説明

図 1：デュタステリド追加投与後の IPSS、排尿症状スコア、蓄尿症状スコアおよび QOL index の変化の推移

排尿症状スコア：Q1（残尿感）＋Q3（尿線途絶）＋Q5（尿勢低下）＋Q6（腹圧排尿）

蓄尿症状スコア：Q2（昼間頻尿）＋Q4（尿意切迫）＋Q7（夜間頻尿）

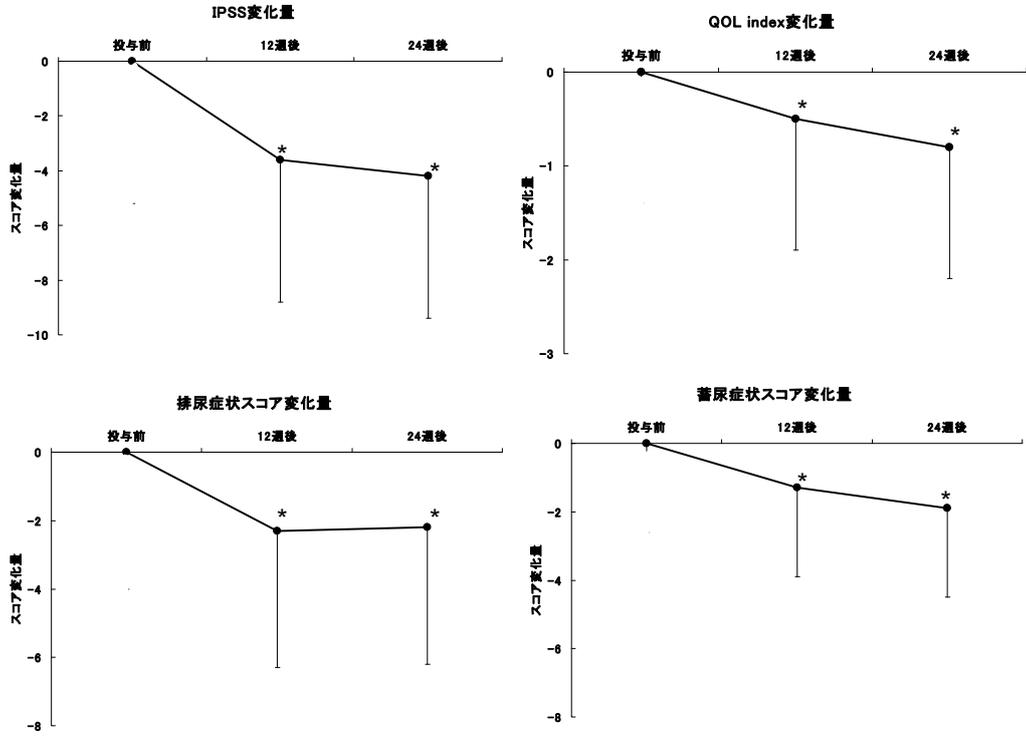
図 2：デュタステリド追加投与後の OABSS の変化の推移

図 3：デュタステリド追加投与 24 週後における OABSS の各スコアの変化

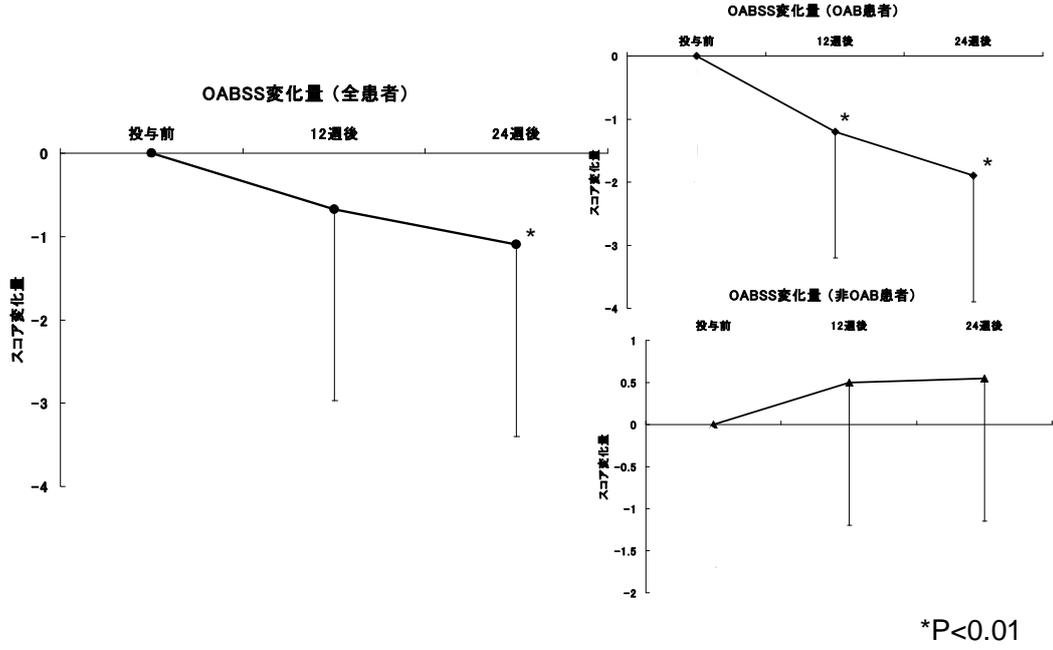
Q1：昼間頻尿 Q2：夜間頻尿 Q3：尿意切迫感

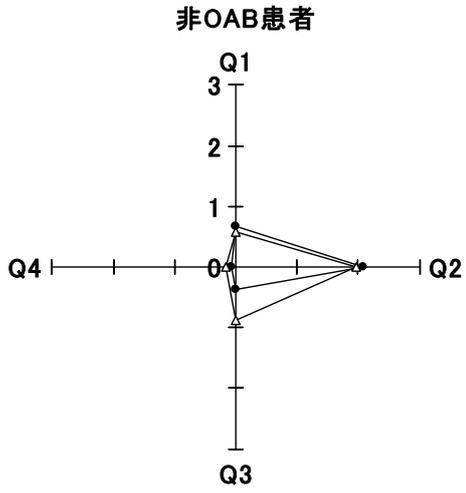
Q4：切迫性尿失禁

図 4：デュタステリド追加投与後の前立腺体積、PSA およびテストステロンの変化率の推移

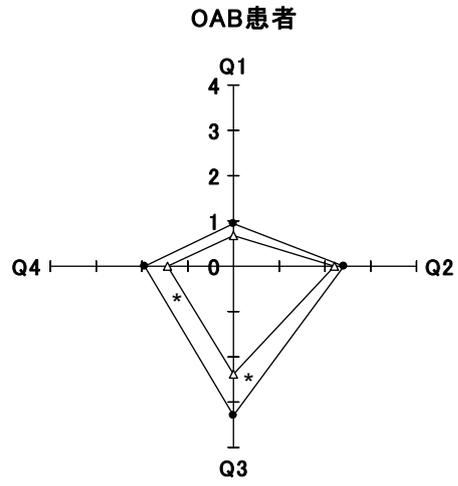


*P<0.01





● 投与前 △ 24週後



● 投与前 △ 24週後

*P<0.01

